

23399

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication : 2 619 007

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : 87 11274

(51) Int Cl^a : A 61 K 7/00, 31/14, 31/19; A 61 K 31/045.

(12) **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A'

(22) Date de dépôt : 7 août 1987.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 6 du 10 février 1989.

(60) Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

(71) Demandeur(s) : SOCIÉTÉ D'ÉTUDES DERMATOLOGI-
QUES, Société Anonyme. — FR.

(72) Inventeur(s) : Daniel Greff.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : Cabinet Pierre Loyer.

(54) Préparations cosmétiques à action lipolytique.

(57) Préparations cosmétiques à action lipolytique.
Elles comportent de la carnitine libre ou sous forme de sel.
Le sel est obtenu par réaction avec un acide du cycle de
Krebs.
Préparations cosmétiques amincissantes.

FR 2 619 007 - A1

PREPARATIONS COSMETIQUES A ACTION LIPOLYTIQUE

L'invention concerne des préparations
5 cosmétiques, et notamment des préparations cosmétiques
présentant une activité lipolytique.

Elle a pour objet des préparations cosmétiques
caractérisées en ce qu'elles comportent de la
carnitine.

10 Selon d'autres caractéristiques de l'invention :

- La carnitine se présente sous la forme de
l'isomère L ou du mélange racémique des isomères D et L
- La carnitine est présente sous forme libre.
- La carnitine est présente sous forme de sel.

15 - Le sel de carnitine est obtenu par réaction
avec un acide du cycle de Krebs, à savoir l'un des
acides citrique, isocitrique, α -cétoglutarique,
succinique, fumarique, malique et oxaloacétique.

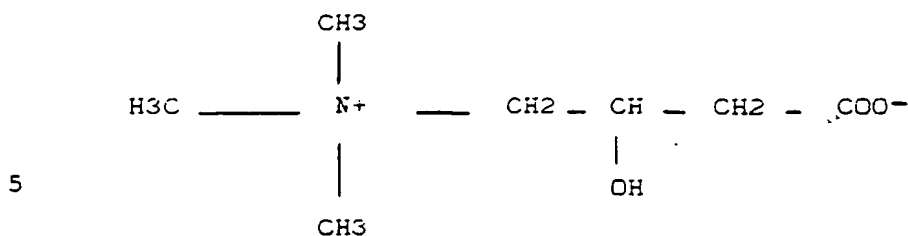
- La carnitine est associée à une ou plusieurs
20 méthylxanthines.

- L'une des méthylxanthines est la caféine ou
la théophylline.

- Les préparations cosmétiques sont
amincissantes.

25 - Les préparations cosmétiques présentent en
outre une activité énergisante, stimulante ou
tonifiante.

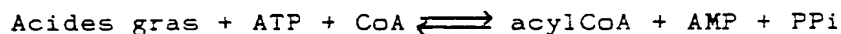
La carnitine, élément essentiel des préparations
cosmétiques selon l'invention, a été isolée à partir
30 d'extraits de viande dès 1905. On la trouve
principalement dans le myocarde et les muscles
squelettiques (2-4 nmoles/mg de protéine), et également
dans les tissus adipeux et le foie, ainsi qu'en
beaucoup plus faible quantité, dans le plasma. Sa
35 structure correspond à la formule



Il en existe deux isomères, D et L. Seul l'isomère L est présent dans la nature.

10 La principale fonction de la carnitine est le transport des acides gras activés à longue chaîne du cytosol à l'intérieur des mitochondries, où sont situées les enzymes catalysant leur β oxydation.

15 Les acides gras présents dans le cytoplasme sont d'abord activés par une estérification avec du coenzyme A (CoA), en présence d'ATP, catalysée par des acylCoAsynthétases :



où :

20 ATP = adénosine triphosphate,
AMP = adénosine monophosphate,
PPi = pyrophosphate inorganique.

25 Cette réaction se produit dans le réticulum endoplasmique ou à la surface externe des mitochondries, où sont situées les acylCoAsynthétases. La membrane mitochondriale étant imperméable aux acylCoA, leur transport à l'intérieur de la mitochondrie est contrôlée par deux catégories d'enzymes carnitine-dépendantes : les carnitine acyl transférase et la carnitine translocase.

30 - les carnitine acyl transférase catalysent la réaction :



35 On connaît trois catégories de carnitine acyl transférase, en fonction de la longueur de la chaîne carbonée de leur substrat :

- la carnitine palmityl transférase
- la carnitine octanyl transférase

- la carnitine acétyl transférase.

La première, responsable du transport des acides gras à longue chaîne, existe sous deux formes : l'une, située à la surface externe de la membrane mitochondriale interne (CA_{Te}), l'autre située à la surface interne (CA_{Ti}).

Bien que ces deux enzymes soient capables de catalyser la réaction dans les deux sens, la CA_{Te} la catalyse généralement dans le sens de la formation de l'acylcarnitine, tandis que la CA_{Ti} catalyse préférentiellement la formation de l'acylCoA. Ces deux enzymes sont inhibées par un excès d'acylCoA à longue chaîne qui jouent le rôle d'inhibiteurs compétitifs pour le second substrat, la carnitine. Contrairement à ces enzymes, la carnitine acétyl transférase est située uniquement à la surface interne de la membrane mitochondriale interne. De ce fait, elle joue le rôle de tampon du pool mitochondrial des acétyls : lorsque ceux-ci deviennent très abondants à l'intérieur de la mitochondrie, cette enzyme permet leur "excrétion" dans le cytosol.

Le transport proprement dit à travers la membrane mitochondriale interne est assuré par un système d'acylcarnitine translocase situé à l'extérieur de la membrane. Cette translocase échange l'acyl carnitine située à l'extérieur de la membrane contre de la carnitine interne ou, inversement, de l'acyl carnitine interne contre de la carnitine externe, dans un rapport rigoureusement stoechiométrique de 1 : 1.

La carnitine translocase assure donc la constance du pool de carnitine intramitochondrial en permettant un échange rapide avec la carnitine externe.

En résumé, un acide gras à longue chaîne présent dans le cytosol est d'abord activé par formation d'acylCoA. Celui-ci est ensuite transformé en acyl carnitine par la CA_{Te}, permettant ainsi le franchissement de la membrane mitochondriale interne sous l'action de la carnitine translocase.

A l'intérieur de la mitochondrie, l'acyl carnitine est reconvertie en acylCoA par la CATi. Cet acylCoA peut alors subir la β oxydation conduisant à la formation d'acétylCoA incorporable dans le cycle de Krebs.

5 Le rôle physiologique essentiel de la L-carnitine est donc de permettre le transport des acides gras à l'intérieur de la mitochondrie et, par conséquent leur β oxydation.

10 Cependant, la L-carnitine joue également un rôle régulateur dans le métabolisme. En effet, un excès d'acétylCoA à l'intérieur de la mitochondrie peut être transformé en acétyl carnitine par la carnitine acétyl transférase, puis excrété sous cette forme dans le cytosol. Il en va de même, dans une certaine mesure, 15 pour un excès d'acylCoA. Or, cette excrétion d'acyl et d'acétyl a pour conséquence un effet régulateur à la fois dans la mitochondrie et dans le cytosol :

- dans la mitochondrie, il en résulte une libération de CoA qui était auparavant bloqué sous 20 forme d'acétylCoA ou d'acylCoA. Cette augmentation de la concentration intra-mitochondriale en CoA libre active la pyruvate déshydrogénase et par conséquent, la glycolyse.

25 De plus, ce CoA libre peut également être utilisé dans la réaction : cétoglutarate \rightarrow succinylCoA, activant ainsi le cycle de Krebs.

- dans le cytosol, il se passe le phénomène inverse : une partie de l'acétyl carnitine qui y pénètre est reconvertie en acétylCoA cytoplasmique, ce 30 qui diminue la quantité de CoA libre disponible pour l'activation des acides gras par les acylCoA synthétases et, par conséquent, freine la pénétration des acides gras dans la mitochondrie. En résumé, dans le cas d'un excès d'acétyl CoA ou d'acylCoA intramitochondrial, la 35 carnitine permet à la fois d'augmenter le métabolisme et de freiner l'entrée de nouveaux acides gras dans la mitochondrie. Mais son rôle régulateur ne s'arrête pas là. Une partie des acides gras excrétés dans le cytosol

reste liée à la carnitine sous forme d'acylcarnitine et d'acétylcarnitine. Dans le cas d'une surcharge trop importante, celles-ci peuvent passer dans le plasma sanguin et être éliminées par les reins. Par contre, dans le cas contraire d'une carence importante de la cellule en énergie, les acylcarnitines et acétylcarnitines stockées dans le cytoplasme constituent une réserve directement utilisable. Elles peuvent en effet être retransférées dans la mitochondrie et retransformées en acylCoA et en acétylCoA sans consommation d'énergie, tandis que l'oxydation du glucose ou d'acides gras nécessiterait l'utilisation préalable d'ATP pour la formation, respectivement, de fructose 1,6 diphosphate et d'acétylCoA. Cette fonction de l'acétyl carnitine est particulièrement importante au niveau du coeur où une seule pulsation consomme plus que la teneur intramitochondriale en acétylCoA existant à n'importe quel instant.

Dans ce qui précède sur le rôle métabolique de la L-carnitine, plusieurs points présentent un grand intérêt sur le plan cosmétique :

- d'une part, la L-carnitine favorise l'élimination des lipides contenus dans les adipocytes sous-cutanés en activant la pénétration des acides gras dans les mitochondries et, par conséquent, leur β oxydation.

- d'autre part, les acides gras ainsi métabolisés peuvent constituer un substrat, et donc un apport d'énergie directement utilisable par les cellules dermiques et épidermiques.

Les préparations cosmétiques comportant de la carnitine conformément à l'invention présentent une activité lipolytique qui les rend utilisables comme préparations cosmétiques amincissantes. Cette activité est accrue par l'association à la carnitine d'une méthylxanthine comme la théophylline, qui agit en bloquant la phosphodiesterase.

Il faut remarquer que seule la L-carnitine est physiologiquement active. On peut utiliser la L-carnitine ou la DL-carnitine (mélange racémique des deux isomères) mais un apport de D-carnitine peut induire une diminution de la teneur en L-carnitine du sérum et des organes.

Il résulte de ce qui précède que la DL ou la L-carnitine peuvent être utilisées avantageusement en cosmétique, par exemple pour la préparation de produits amincissants, ou comme compléments dans des produits énergisants, tonifiants ou stimulants.

La carnitine peut être utilisée soit sous sa forme libre, soit sous forme de sels. Ces sels peuvent être obtenus en faisant réagir la carnitine avec un acide qui pourra avantageusement être choisi parmi les acides intervenant dans le cycle de Krebs, à savoir les acides citrique, isocitrique, α -cétoglutarique, succinique, fumarique, malique et oxaloacétique. De manière à augmenter l'activité lipolytique de la préparation renfermant la carnitine, on peut également lui associer une substance inhibant la phosphodiesterase telle que, par exemple, les méthylxanthines (caféine, théophylline...).

Des exemples de préparations cosmétiques selon l'invention sont mentionnés ci-dessous.

Exemple 1 : crème amincissante

30	Palmitate de cétyle	1	%
	Stéarine	3	%
	Alcool cétylique	2	%
	Huile minérale	10	%
	Myristate d'isopropyle	7	%
35	Triéthanolamine	0,85	%
	Conservateurs	0,3	%
	Parfum	0,3	%
	L-Carnitine	1	%
	Eau déminéralisée	qsp 100	%

Exemple 2 : crème amincissante

	Sesquioléate de sorbitan	3	%	
	Acide Stéarique	3,5	%	
5	Alcool cétyle	1,5	%	
	Huile minérale	15	%	
	Triéthanolamine	0,8	%	
	Sorbitol	4	%	
	Conservateurs	0,3	%	
10	Parfum	0,3	%	
	Fumarate de L-Carnitine	2	%	
	Eau déminéralisée	qsp	100	%

Exemple 3 : gel amincissant

15	Stéarate de glycérol	2	%
	Cire d'abeille	0,75	%
	Myristate d'isopropyle	2	%
	Huile minérale	5	%
20	Mélange d'acides carboxyvinyliques commercialisés sous la marque		
	Carbopol 940	0,2	%
	Triéthanolamine	0,25	%
	Propylène glycol	5	%
25	Conservateurs	0,3	%
	Parfum	0,3	%
	Fumarate de L-Carnitine	0,8	%
	Caféine	0,5	%
	Eau déminéralisée	qsp	100 %

30

Exemple 4 : lotion énergisante

	Propylène glycol	5	%	
	Glycérine	3	%	
35	Parfum	0,2	%	
	Conservateurs	0,3	%	
	Citrate de DL-Carnitine	1	%	
	Extrait protéolysé de rate bovine	3	%	
	Eau déminéralisée	qsp	100	%

Exemple 5 : soluté tonifiant pour ampoules
cosmétiques

5	Glycérine	10	%
	Propylène glycol	10	%
	Conservateurs	0,3	%
	L-Carnitine	1	%
	Albumine bovine	2	%
	Eau déminéralisée	qsp 100	%

REVENDEICATIONS

1. Préparations cosmétiques caractérisées en ce qu'elles comportent de la carnitine.
- 5 2. Préparations cosmétiques selon la revendication 1 caractérisées en ce que la carnitine se présente sous la forme de l'isomère L ou du mélange racémique des isomères D et L.
- 10 3. Préparations cosmétiques selon la revendication 2 caractérisées en ce que la carnitine est présente sous forme libre.
4. Préparations cosmétiques selon la revendication 2 caractérisées en ce que la carnitine est présente sous forme de sel.
- 15 5. Préparations cosmétiques selon la revendication 4 caractérisées en ce que le sel de carnitine est obtenu par réaction avec un acide du cycle de Krebs, à savoir l'un des acides citrique, isocitrique, α -cétoglutarique, succinique, fumarique, malique et oxaloacétique.
- 20 6. Préparations cosmétiques selon l'une des revendications 1 à 5 caractérisées en ce que la carnitine est associée à une ou plusieurs méthylxanthines.
- 25 7. Préparations cosmétiques selon la revendication 6 caractérisées en ce que l'une des méthylxanthines est la caféine ou la théophylline.
8. Préparations cosmétiques selon l'une des revendications 1 à 7 caractérisées en ce qu'elles sont
- 30 utilisées comme préparations cosmétiques amincissantes.
9. Préparations cosmétiques selon l'une des revendications 1 à 7 caractérisées en ce qu'elles présentent en outre une activité énergisante, stimulante ou tonifiante.